Lane Medical Library

Beitrag

zur

Pharmakologie

der

Jodpräparate.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt von

Ernst Barthels

aus Trier.

WÜRZBURG.

Buchdruckerei der „Neuen Bayerischen Landeszeitung".

1895.

Referent:

Herr Professor Dr. Kunkel.

Seinen

Teuren Eltern

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Bei der therapeutischen Anwendung von Jodpräparaten, namentlich bei Jodoformgebrauch, wurden in zahlreichen Fällen nicht nur Störungen des Allgemeinbefindens, sondern oft schwere Intoxikationen, die zuweilen mit tötlichem Ausgange endeten, beobachtet.

Wie der Symptom-Complex bei Verwendung der einzelnen Jodpräparate ein mehr oder minder verschiedenartiger ist, so zeigt auch die Zeit, innerhalb welcher die Vergiftungserscheinungen auftraten, ziemliche Schwankungen; bald zeigten sie sich schon am ersten Tage nach der Anwendung, bald erst nach tage- oder wochenlangem Gebrauch. Wurde dann die weitere Darreichung des Mittels auch sistirt, so gingen die Vergiftungen doch nicht so bald zurück. Miculicz[1]) beobachtete einen Fall von Jodoformvergiftung, der am 29. Tage zum Tode des Patienten führte.

Die Ursache hierfür dürfte wohl in einer Anhäufung des Jod, beziehungsweise der aus den zur Anwendung gekommenen Jodpräparaten nach Aufnahme in den Organismus, gebildeten Jodverbindungen liegen.

Zu untersuchen, ob im Organismus eine Anhäufung von Jod bei Jodoform- und Jodkaligebrauch stattfindet und in welchen Organen Jod in nachweisbar grösserer Menge am längsten zurückbehalten wird, das ist der Zweck dieser Arbeit, die im pharmakologischen Institut der Universität Würzburg ausgeführt wurde.

---

[1]) Tillmann's Lehrb. f. allgem. Chirurgie. II. Aufl. 1892. pag. 139.

Über das Verhalten des freien Jod zu den Produkten des tierischen Organismus wurden schon in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts Versuche angestellt.

Magendie[1]) hat zuerst beobachtet, dass der blaue Jodkaliumstärkekleister seine Farbe verliert, wenn er mit Blut oder Blutserum zusammengebracht wird, dass die gelbe Farbe der Lösung von freiem Jod schwindet, wenn man sie mit eiweisshaltigen Körpern, Fibrin oder Cerebrospinalflüssigkeit vereinigt. Hieraus schloss er, dass das Jod mit diesen Substanzen in Verbindung tritt und neue Körper bildet, denen die charakteristischen Eigenschaften des freien Jod fehlen.

Einige Jahre später stellte Duroy[2]) das gleiche Verhalten des Jod zu animalischen Substanzen fest; wie aber die Vorgänge hierbei verlaufen und worauf das Ausbleiben der Reaktion des freien Jod beruht, darüber wurden lange Zeit keine weiteren Untersuchungen angestellt; man nahm allgemein an, dass unter Austritt von Wasserstoff ans dem Eiweiss, das Jod mit letzterem eine chemische Verbindung eingehe, und nannte den gebildeten neuen Körper Jodalbuminat.

R. Böhm[3]) nahm die während zwanzig Jahren liegen gebliebene Arbeit wieder auf und kam nach umfassenden Versuchen über das Verhalten des Jod zum Eiweiss zu dem Schlusse, dass bei Vereinigung von Jod und Eiweiss kein chemischer Prozess von statten geht, dass vielmehr die Bindung von Jod und Eiweiss eine

---

[1]) L'Union med. 1852. Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. 77. 1853, pag. 281.

[2]) Cannstadt's Jahresbericht. 1855, V., pag. 116.

[3]) Beiträge zur Pharmakologie des Jods, mitgeteilt von R. Böhm nach Versuchen von Dr. F. Berg. Arch f. exper. Pathol. und Pharmakologie Bd. V., 1876. pag. 329 ff.

sehr lockere Aneinanderlagerung beider Körper ist, und durch Coagulation oder Dialyse des Eiweisses aufgehoben wird, dass ferner die Alkalien des Eiweisses im genuinen Hühnereiweiss nicht von dem freien Jod gesättigt, also nicht direkt durch Bildung von Jodaten und Jodüren Ursache des Verschwindens der braunen Jodfarbe sind. Die Untersuchungen ergaben weiter, dass neutralisierte oder durch Dialyse salzfrei gemachte Eiweisslösungen durch Jodzusatz wahrscheinlich unter Bildung von Jodwasserstoffsäure saure Reaktion geben, und dass bei dem Zerfallen von Jodalbuminverbindungen durch Coagulation die freiwerdenden Alkalien des Eiweisses mit dem Jod zu jodsauren oder jodwasserstoffsauren Verbindungen zusammentreten.

Weitere Untersuchungen wurden von A. Högyes[1]) angestellt. Nach denselben bildet sich bei Vereinigung von freiem Jod, Jodoform oder Jodalkalien mit Eiweisskörpern im Organismus ein festes und ein flüssiges Jodalbuminat. Der Bildungsort derselben ist stets die Applikationsstelle. Das freie Jod, bezw. das im Organismus aus der angewandten Jodverbindung frei werdende Jod vereinigt sich mit dem Serum, sei dies im subcutanen Bindegewebe oder im Magendarmkanal oder auch in serösen Höhlen. Das flüssige Jodalbuminat wird mit dem Blut- oder Lymphstrom fortgeführt, das feste Jodalbuminat nimmt nach Abgabe seines Jodgehalts zur Bildung neuen, flüssigen Jodalbumins wieder neue Mengen Jod auf und besteht so nur kurze Zeit, vielleicht als Mittelglied zwischen dem aus den Lösungen freiwerdenden Jod und dem in den Gefässbahnen zirkulierenden flüssigen Jodalbuminat.

---

[1]) Anmerk. über d. physiol. Wirkung des Jodoform und seine Umwandl. im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. X., pag. 248 ff.

Dieser Ansicht von Högyes schliesst sich C. Binz[1]) nicht in allen Stücken an. Er betrachtet das Jodalbuminat überhaupt bloss als ein von Högyes nicht mit Recht in die Kette der Umwandlungsprozesse des Jod im Organismus eingeschobenes Glied; er ist der Ansicht, das Jodalbuminat sei nichts als Eiweiss, dessen Alkali zum Teil in Jodid oder Jodat verwandelt worden ist.

Im Nachfolgenden teile ich einige Versuche mit, die hier über die Frage des Verhaltens des freien Jod zum Eiweiss angestellt wurden. Ich benutzte hierzu gewöhnliches Hühnereiweiss, welches zuerst mit der Scheere fein zerschnitten und dann mit der doppelten Menge Wasser geschüttelt und filtriert worden war.

I. Versuch: 10 Ccm Eiweisslösung wurden mit einer Lösung von 0,254 gr. Jod und 0,508 gr. Jodkalium in 100 gr. Wasser (d. i. fünfzigstel Normal Jodlösung) versetzt; es wurden immer nur geringe Mengen zugegeben und zwar so lange, bis die gelbe Farbe des Jod nicht mehr verschwand und sich ein geringer Niederschlag bildete. Nach allmählichem Zusatz von 3,3 Ccm. Jodlösung blieb die gelbe Färbung nur ganz kurze Zeit bestehen, mit Stärkekleister zeigte sich keine Reaktion von freiem Jod. Auf weiteres Zutröpfeln von 0,8 Ccm. war freies Jod noch einige Minuten nachher erkennbar, verschwand aber auch bald, doch dauerte das Verschwinden der Jodreaktion immer länger, je mehr von der Jodlösung zugesetzt wurde; nach allmählichem Zusatz von 6 Ccm Jodlösung war freies Jod noch nach einer Stunde durch Stärkekleisterpapier nachweisbar. Ein weiterer Zusatz von Jodlösung wurde erst dann wieder

[1]) C. Binz: Pathologisches über Jodpräparate. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmakologie Bd. XIII., pag. 113 ff.

gemacht, als die Flüssigkeit die Farbe der gewöhnlichen Eiweisslösung angenommen hatte. Als die Gesamtmenge der verwandten Jod-Jodkalilösung 8,2 gr. betrug, dauerte das vollständige Verschwinden der Jodreaktion über 24 Stunden, ein geringer weisser Niederschlag blieb aber bestehen, eine saure Reaktion der Flüssigkeit war nicht eingetreten. Der gebildete Niederschlag blieb unverändert, es wurde daher kein Jod mehr zugesetzt.

II. Versuch. In derselben Weise, wie bei dem oben beschriebenen Versuche wurden 10 Ccm. durch Dialyse von den Alkalien freigemachte Eiweisslösung mit der gleichen Jodlösung versetzt. Hierbei wurde beobachtet, dass die gelbe Farbe und die Reaktion von freiem Jod viel langsamer verschwand als bei dem ersten Versuche; schon nach Zusatz von 4 Ccm. Jodlösung dauerte die Entfärbung nahezu 12 Stunden, die Reaktion der Lösung war dabei eine deutlich sauere, während bei dem ersten Versuche nach Zusatz von 6 Ccm. Jodlösung die Entfärbung schon nach einer Stunde eingetreten war und die Reaktion stets alkalisch blieb Die Jodfarbe und Reaktion von freiem Jod schwindet aber noch auf weiteren Zusatz von 1,4 Ccm., doch bleibt der sich jetzt bildende weisse Niederschlag bestehen. Da derselbe sich nach zwei Tagen noch nicht aufgelöst hatte, wurde kein Jod mehr zugefügt. Mehrere zur Kontrolle in derselben Weise angestellte Versuche mit grösseren Mengen ergaben die gleichen Resultate wie die beiden ersten, das von Alkali befreite Eiweiss vermochte das hinzugefügte Jod unter denselben Erscheinungen wie das genuine Hühnereiweiss zu binden, wenn auch langsamer und in geringerer Menge, nahm aber saure Reaktion an und bildete früher einen flockig weissen Niederschlag.

Nachdem so das Verhalten der genuinen und der dialysierten Eiweisslösung bei allmählichem Zusatz von Jodlösung festgestellt war, wurden weitere Versuche angestellt, um zu ermitteln, wie sich die beiden Eiweisslösungen zu Jod verhalten, welches in grösserer Menge auf einmal zugesetzt wird.

III. Versuch. Hierzu wurden je 10 Ccm. der genuinen wie dialysierten Eiweisslösung mit je 8 Ccm. Jodlösung geschüttelt und in gut verschlossenen Gefässen aufbewahrt. Nach vier Stunden hatte die Lösung des genuinen Hühnereiweisses, welche anfangs, wie die Lösung des dialysierten Eiweisses durch den Jodzusatz eine dunkelgelbe Färbung angenommen hatte, sich schon bedeutend entfärbt, während die Lösung des dialysierten Eiweisses die gleiche Farbe behalten hatte und einen starken Niederschlag absetzte. Nach zwölf Stunden schon war die gelbe Farbe der Lösung des genuinen Eiweisses fast vollständig geschwunden, nur eine schwache milchige Trübung war geblieben, dabei hatte sich ein geringer weisser Niederschlag gebildet. Die dialysierte Eiweisslösung war zwar etwas heller geworden, jedoch immer noch tiefgelb gefärbt und hatte einen starken gelben Niederschlag abgesetzt. Erst nach ca. 14 Tagen war die Flüssigkeit schwach milchig trübe, der Niederschlag weiss. Die Reaktion der genuinen Eiweisslösung war alkalisch, die der dialysierten Lösung war sauer.

Durch diesen Versuch wurden die Resultate der beiden ersteren vollkommen bestätigt, auch bei einmaligem Zusatz einer grösseren Menge Jodlösung zeigte das genuine Eiweiss eine grössere Fähigkeit, Jod zu binden, als das durch Dialyse vom Alkali befreite Eiweiss; den Alkalien des genuinen Eiweisses ist also

offenbar eine Beteiligung bei der Bindung des Jod nicht abzusprechen. Diese Bindung des Jod an Eiweiss, oder besser gesagt, die Aneinanderlagerung beider Körper ist durchaus keine feste, wie aus nachfolgenden Versuchen ersichtlich.

IV. Versuch. Zwei Lösungen von genuinem Hühnereiweiss, je 50 Ccm., wurden mit je 40 Ccm. der fünfzigstel Normaljodlösung versetzt. Nachdem in beiden Lösungen die gelbe Farbe und die Reaktion von freiem Jod verschwunden, die Aneinanderlagerung von Jod und Eiweiss also vollendet war, wurde aus der ersten Lösung (a) das Eiweiss mittelst gesättigter Lösung von Ammonium sulfuricum ausgesalzt, filtriert und der Filterrückstand mit der gesättigten Lösung so lange ausgewaschen, bis das Filtrat auf Zusatz des Salzes sich nicht mehr trübte. Das Filter wurde nach Zusatz von wenig kohlensaurem Natron bei schwacher Flamme verascht, die Asche mit destilliertem Wasser ausgezogen und dieser Auszug nach Ansäuren mit verdünnter Schwefelsäure und Hinzufügen von Schwefelkohlenstoff mit wenigen Tropfen rauchender Salpetersäure geschüttelt.

Aus der zweiten Lösung (b) wurde ebenfalls nach vollständigem Verschwinden der gelben Farbe und der Jodreaktion das Eiweiss mit Alkohol ausgefällt, filtriert und der Filterrückstand mit Alkohol gründlich ausgewaschen. Wie bei a, so wurde auch hier das Filter mit etwas Natrium-Carbonat verascht, die Asche mit destilliertem Wasser ausgezogen, der Auszug mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und nach Zusatz von Schwefelkohlenstoff mit rauchender Salpetersäure geschüttelt.

In beiden Fällen zeigte die violette Färbung des Schwefelkohlenstoffs an, dass durch die Coagulation nicht alles Jod vom Eiweiss getrennt worden war.

Dieses Resultat stimmt mit den Ergebnissen von Schotte's Versuchen[1]) überein. Böhm gelang es, durch kräftiges Ausschütteln des Coagulums mit mehrmals erneuten Mengen von destilliertem Wasser sämmtliches Jod von dem Eiweiss zu trennen. In dem eben angeführten Versuche zeigte das Filtrat der Lösung a wie das Alkoholfiltrat der Lösung b eine ungleich stärkere Jodreaktion als der Aschenauszug der Coagula. Der grösste Teil des vom Eiweiss ursprünglich gebundenen Jods hatte sich also bei der Coagulation und bei dem nachfolgenden Auswaschen abgespaltet. Das Filtrat b war anfangs hellgelb gefärbt und gab eine schwache Jodreaktion mit Stärkekleisterpapier, dieselbe schwand aber schon nach wenigen Stunden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen über das Verhalten des freien Jod zum Eiweiss können wir in folgenden drei Schlüssen zusammenfassen:

1. Das von Alkalien befreite Eiweiss hat eine geringere Fähigkeit Jod zu binden als das genuine Hühnereiweiss, die Menge des vor dem Eintritt der Gerinnung des Eiweisses gebundenen Jods ist geringer, der Prozess selbst geht bedeutend langsamer vor sich.

2. Überschreitet man beim Zusatz von Jod zu einer Lösung von genuinen oder von dialysiertem Hühnereiweiss eine gewisse Grenze, so bildet sich neben dem flüssigen Jodalbuminat ein in Alkalien lösliches Gerinnsel; dies tritt bei dialysiertem Eiweiss früher ein als bei genuinem.

3 Das durch Aneinanderlagerung von Jod und Eiweiss gebildete flüssige Jodalbuminat kann durch Aussalzen mit Ammonium sulfuricum oder mittelst Alkohol

[1]) Citiert bei R. Böhm, Arch. f. exper. Pathol. u Pharmakol. Bd. V., pag. 335.

als Coagulum abgeschieden werden; hierbei giebt das Eiweiss einen Teil des gebundenen Jod frei; durch Auswaschen mit Alkohol mit konzentrierter Lösung von Ammonium sulfuricum lässt sich fast alles Jod von dem Eiweiss trennen (nach R. Böhm's Versuchen „sämmtliches").

Wie das freie Jod, so verhält sich auch das im Organismus aus Jodoform freiwerdende Jod zum Eiweiss. Bringt man Jodoform durch subcutane Injektion in den Körper, so wird es an der Applikationsstelle von dem dort befindlichen Fett allmählich gelöst. So beständig das crystallinische Jodoform ist, so gross ist seine Neigung, so bald es in Lösung ist, zu dissociieren. Das unter diesen Umständen im Organismus aus Jodoform frei gewordene Jod ergreift zum Teil das Eiweiss der benachbarten Zellen, sowie das Serum des Blutes und wird dann als Jodeiweiss im Organismus weitergeführt, ein anderer Teil mag mit den Alkalien des Blutes und der Lymphe Jodate und Jodüre bilden und in dieser Form den Organismus durchwandern, bis es durch die Nieren und die andern Excretionsorgane ausgeschieden wird. Die Annahme von Binz[1]: „Das Fett des menschlichen Körpers wird also hinreichen, sowohl im Darm wie im Unterhautzellgewebe Jodoform aufzulösen, in den Kreislauf überzuführen und dort unter der Entbindung von Jod zu zerlegen," wird von A. Hoegyes[2])

[1]) Binz, Arch. f. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. VIII., pag. 319. (Über Jodoform und Jodsäure.)

[2]) A. Hoegyes: Anmerk. über die physiol. Wirkung des Jodoforms und seiner Umwandlung im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. X., pag. 234 ff.

nicht geteilt. Die von ihm angestellten Versuche ergaben, dass das in den Organismus eingeführte Jodoform zwar von dem an der Applikationsstelle befindlichen Fett gelöst wird, dass aber aus dieser Lösung Jod sofort dissociiert und von dem Albumin der vorhandenen Säfte gebunden wird. Erst dieses Jodalbumin wird dann von den Blut- und Lymphgefässen resorbiert und im Organismus fortgeführt. Diese Umwandlung des Jodoforms in Jodalbumin an der Applikationsstelle geht nur langsam von statten; wird ungelöstes Jodoform angewandt, so wird die Lösung durch das an der Applikationsstelle vorhandene Fett bewirkt, wird Jodoformöllösung verwandt, so wird das Öl zum Teil schneller resorbiert, als das Jodoform, nach einiger Zeit findet sich aus der Lösung auskrystallisiertes Jodoform an der Applikationsstelle. Es wird aber kein Jodoformöl in die Blut- oder Lymphbahnen aufgenommen Denn wäre dies, wie Binz annimmt, der Fall, dann müsste das Blut selbst bei Anwesenheit von Spuren von Jodoform den diesem eigentümlichen, nicht zu verkennenden Geruch haben, was weder von Hoegyes noch in den später beschriebenen Versuchen wahrgenommen werden konnte.

Auf dem Wege durch den Organismus wird das leicht zersetzliche Jodalbumin in beide Körper gespaltet und ein Teil des Jod in der Form löslicher Salze durch die Nieren ausgeschieden. Ein anderer Teil wird aber längere Zeit im Körper zurückbehalten.

Es bleibt nun die Frage zu beantworten, ob das zurückbleibende Jodalbumin bis zur vollständigen Ausscheidung in der Blutbahn kreist, oder ob Jod in irgend welcher Form in einem Organe abgelagert wird, um dann erst von dort aus allmählich wieder fortgeschafft

und ausgeschieden zu werden. Findet sich in einem Organe nach Ausspülen des Blutes aus demselben eine merklich grössere Menge als im Blute, so dürfte die Frage dahin zu beantworten sein, dass thatsächlich eine Ablagerung von Jod stattfindet. Ist dies nicht der Fall, so bleibt allein die Erklärung, dass das Jod als Jodalbumin, zum Teil wohl auch als Jodalkali in der Blutbahn zirkuliert und infolge von langsamer Ausscheidung aus dem Organismus die schweren langdauernden Intoxikationen hervorruft. In diesem Sinne wurden die nachfolgenden Versuche angestellt. Die angewandte Methode der Erkennung der in den zur Untersuchung gekommenen Organen aufgefundenen Jodmengen war folgende: Da bei den einzelnen Versuchen nur verhältnismäsig geringe Mengen Jodoform zur Anwendung kamen und hiervon ein Teil während der Dauer der Beobachtung wieder ausgeschieden wurde, konnten nur Spuren von Jod in den meisten Organen erwartet werden, eine maass- oder gewichtsanalytische Bestimmung war also von vorne herein ausgeschlossen. Es wurden daher verschiedene bestimmte Mengen einer 1 $^0/_{00}$ Jodkalilösung mit gleichen Mengen Schwefelkohlenstoff und rauchender Salpetersäure geschüttelt und so eine Farbenskala hergestellt. In gleicher Weise wie die Jodkaliumlösung wurden dann die Aschenauszüge der einzelnen Organe mit Schwefelkohlenstoff und rauchender Salpetersäure behandelt und nach der Intensität der Färbung der Jodgehalt des Organes im Vergleiche mit dem bekannten Jodgehalt der Farbenskala geschätzt.

I. Versuch: Eine junge Katze von 984 gr. Gewicht erhielt 0,1 gr. Jodoform in 4 Ccm. Mandelöl gelöst unter die Rückenhaut injiciert. Während der ersten Stunden war das Tier sehr unruhig, schrie viel, die

Fresslust war herabgesetzt; schwere Erscheinungen traten nicht auf; das Verhalten des Tieres blieb so während der nächsten zwei Tage; das Gewicht war um 70 gr. gesunken. Es erfolgte dann eine zweite Injektion von 0,1 gr. Jodoform mit 4,0 gr. Mandelöl. Die erneute Injektion bewirkte grosse Schreckhaftigkeit, das Tier sass still, frass gar nichts mehr, hatte starke Diarrhoeen und vermehrte Sekretion der Nasenschleimhaut; nach Verlauf von weiteren 24 Stunden hatte das Gewicht des Tieres wieder 55 gr. abgenommen. Die Bewegungen waren schwerfällig. Am vierten Tage wog es nur noch 859 gr., am fünften Tage betrug der Gewichtsverlust weitere 24 gr. Die Diarrhoeen hatten aufgehört, die sonstigen Erscheinungen waren die gleichen wie vorher. Das Tier wurde getötet. Die gesammte Abnahme des Gewichts betrug 159 gr.

Sektion: Lunge, bes. in den unteren Lappen stark haemorrhagisch. Leber makroskopisch nicht verändert, mikroskopisch deutlich fettig degeneriert. Milz vergrössert, Nieren mit Blut stark gefüllt. Blut roch nicht nach Jodoform.

Zur Untersuchung auf Jod wurden Leber, Milz, Nieren, Gehirn, Muskeln und Blut zerkleinert und nach Zusatz von einigen Tropfen kohlensaurem Natron langsam bei kleiner Flamme verascht. Die Asche wurde mit sehr verdünnter Schwefelsäure ausgezogen, filtriert und dieses Filtrat auf Jod geprüft. Von den injicierten 0,2 gr. Jodoform war ein grosser Teil als Jodate und Jodüre durch den Harn ausgeschieden, es konnten also nur geringe Mengen Jod in den Aschenauszügen enthalten sein. Nach Schütteln mit gleichen Mengen Schwefelkohlenstoff und einigen Tropfen rauchender Salpetersäure gab der Leberauszug die stärkste Jod-

reaktion — (violettfärbung), weniger stark war die Färbung bei dem Blutauszug, diesen folgten der Intensität nach Nieren, Gehirn, Muskeln und Milz, bei den drei letztgenannten war der Schwefelkohlenstoff nur eben violett gefärbt. Die Leber war vor der Veraschung mit physiologischer Kochsalzlösung durchspült worden, sie enthielt aber trotzdem eine grössere Menge Jod als die gleiche Gewichtsmenge Blut.

II. Versuch: Ein wohlgenährtes 1587 gr. schweres Kaninchen erhielt 1,0 gr. Jodoform in 9 Ccm. Mandelöl gelöst unter die Rückenhaut injiciert. Diese Menge wurde angewandt, weil A. Hoegyes einen Versuch beschreibt, nach welchem ein Kaninchen von 1200 gr. bei derselben Menge vier Tage lang am Leben blieb. In den ersten Stunden nahm das Tier keine Nahrung auf. Am folgenden Tag war keine Gewichtsabnahme zu bemerken, das Tier sass ruhig in einer Ecke, atmete schwer; ca. 28 Stunden nach der Injektion wurde es von heftigen Krämpfen befallen, es warf sich von einer Seite auf die andere, warf den hinteren Körperteil in die Höhe, schlug mit den Hinterläufen heftig aus, sodass der ganze Körper sich um den regungslosen Vorderteil drehte. Die Respiration war auf 40 bis 44 Atemzüge in der Minute herabgesetzt, wurde mit fortschreitender Zeit unregelmässig, zuletzt traten nach einigen tiefen Atemzügen lange Pausen ein; die Herzaktion war kaum fühlbar. Kurz vor dem Ende, als nur noch hier und da ein schwacher Atemzug beobachtet werden konnte, wurde das Tier getötet.

Sektion: An der Injektionsstelle fanden sich im Unterhautbindegewebe grosse Mengen von krystallisiertem Jodoform, welches nach Resorption des Öles der Jodoformöllösung zurückgeblieben war. Im Unterhautbinde-

gewebe der Bauchgegend fand sich eine hellgelbe ölige Flüssigkeit weit verbreitet, die stark nach Jodoform roch; es war ein Teil der Jodoformöllösung, jedoch mit geringerem Jodoformgehalt. Magen und Dickdarm waren stark gefüllt, im Rektum und im Dickdarm fanden sich zahlreiche Kotballen, der Dünndarm war ziemlich leer. Die Gefässe des Magendarmkanals waren stark mit Blut gefüllt. Die Nieren waren vergrössert, dunkelblaurot gefärbt und sehr blutreich. Der Harn enthielt kein Blut, ziemlich viel Plattenepithelien. Die Milz war anscheinend nicht verändert. Die Leber war sehr gross, fettig degenerirt, stellenweise verfärbt. Am Gehirn waren keine Veränderungen sichtbar.

Die Brusthöhle enthielt ein geringes blutig seröses Exsudat, die Lunge zeigte, besonders in den Randpartieen der untere Lappen starke Hämorrhagien. An der Pleura waren keine Verwachsungen, am Herzen anscheinend keine Vergrösserungen.

Zur Feststel ung des Jodgehaltes wurde Leber, Blut, Nieren, Gehirn und Milz verascht und [illegible] der oben beschriebenen Weise auf Jod untersucht. Es ergab sich hierbei, dass die Leber, welche vor dem Veraschen mit physiolog. Kochsalzlösung durchspült worden war, am meisten Jod enthielt Dann folgte dem Gehalte nach Blut und Nieren; Gehirn und Milz enthielten kein Jod, ebenso das blutig-seröse Exsudat der Pleurahöhle.

Resultat des Versuches: stärkerer Jodgehalt im Aschenauszuge der Leber als im Blute.

III. Versuch: Die im vorhergehenden Falle angewandte Jodoformdosis war offenbar zu gross, es wurden daher in den weiteren Versuchen geringere Mengen angewandt.

Ein Kaninchen von 1331 gr. Gewicht erhielt 0,3 gr. Jodoform in ca. 5 Ccm. Mandelöl gelöst unter die Rückenhaut injiciert. Während der nächsten Stunden war die Atmungsfrequenz herabgesetzt; Nahrungsaufnahme fand nicht statt. Bis zum folgenden Tage nahm das Tier 139 gr. an Gewicht ab. Nach 24 Stunden erhielt das Tier wiederum 0,3 gr. Jodoform in 5 Ccm. Mandelöl unter die Rückenhaut injiciert. Der Harn war sehr trübe und stark jodhaltig. Die Fresslust war sehr vermindert, die Bewegungen wurden steif und unsicher, beim Laufen wurden die hinteren Extremitäten nachgeschleppt, dabei war das Tier sehr ängstlich, erschrak bei starkem Auftreten, zeitweise machte sich ein geringes Zittern bemerkbar Gegen Mittag des dritten Tages legte sich das Tier auf die Seite, die Atmung wurde immer langsamer, es traten Krämpfe ein, doch nicht so heftig wie in dem eben beschriebenen Falle. Der Todeskampf dauerte ca. zwei Stunden. Das Gewicht war auf 1110 gr. gesunken, der Verlust betrug also 221 gr.

Sektion: An der Injektionsstelle war nur wenig Jodoform auskrystallisiert, im Unterhautbindegewebe des Rückens und Bauches war eine ölig seröse Flüssigkeit, die stark nach Jodoform roch. Die Gefässe des Darms und des Netzes waren sehr stark mit Blut gefüllt Der Magen war mässig angefüllt. Im Dickdarm war viel fester Koth enthalten, die Leber war sehr blutreich, fettig degeneriert, die Milz schien nicht vergrössert, Nieren sehr gross, dunkelblaurot, blutreich und fettig degeneriert. Die Lunge war an den Rändern diffus gerötet, sonst stellenweise Hämorrhagien. Herz fettig degeneriert Gehirn ziemlich blutreich — Der Harn war stark jodhaltig, enthielt wenig rote, mehr weisse Blutkörperchen und Plattenepithelien. Auf Jod wurden

untersucht: Blut, Leber, Nieren, Milz, Gehirn. Den grössten Jodgehalt hatte die Leber, ziemlich gleich, jedoch noch deutlich unterscheidbar, war der Befund des Blutes, die Nieren gaben nur sehr schwache Jodreaktion, kein Jod enthielt die Milz und das Gehirn.

Resultat des Versuches: Der Jodgehalt der Leber ist grösser als der des Blutes und irgend eines anderen untersuchten Organes.

IV. Versuch: Ein junges Kaninchen von 997 gr. Gewicht erhielt 0,25 gr. Jodoform in ca. 20 Ccm. Wasser fein verrieben unter die Rückenhaut injiciert. Während der ersten zwei Tage traten keinerlei Erscheinungen auf, es wurden wiederum 0,25 gr. Jodoform f in verrieben und mit Wasser unter die Rückenhaut injiciert. Auch nach dieser Injektion traten keine merkbaren Erscheinungen auf, das Tier blieb munter, die Bewegungen waren nicht gestört, auch die Fresslust schien nicht herabgesetzt, doch nahm das Tier trotz der Fütterung mit frischem Gemüse ziemlich viel Wasser zu sich. Am achten Tage nach der ersten Injektion wurde das Tier getötet. Es waren keinerlei Krankheitserscheinungen eingetreten, doch war das Gewicht von 997 gr. auf 837 gr. herabgesunken, der Verlust betrug also 160 gr.

Sektion: An der Injektionsstelle fand sich noch immer ein Teil des injicierten Jodoforms unverändert vor, schätzungsweise $^1/_3$. Die Darmgefässe waren nur wenig stärker gefüllt als normalerweise. Die Milz war stark vergrössert, die rechte Niere schien nicht verändert; am äusseren Rande der linken Niere war eine dunkle Verfärbung sichtbar. Leber fettig degeneriert. An der Oberfläche der Lunge starke Hämorrhagien.

Zur Untersuchung auf Jod gelangte die Leber, Blut, Nieren, Milz und das Gehirn.

Leber und Blut gaben deutliche Jodreaktion, ein Unterschied in der Färbung des Schwefelkohlenstoffs war nicht zu machen.

Aber auch hier dürfen wir die Behauptung aufstellen, dass eine Ablagerung von Jod in der Leber stattgefunden hatte; denn wäre das nicht der Fall gewesen, so durfte eine Färbung des Schwefelkohlenstoffs, da die Leber vor der Veraschung durchspült und hierdurch das Blut und das in diesem enthaltene Jod ganz oder doch zum grössten Teil aus der Leber entfernt war, gar nicht eintreten, oder aber sie hätte eine bedeutend schwächere sein müssen als bei dem Aschenauszuge des Blutes. In der Asche von Niere, Milz und Gehirn war kein Jod nachweisbar.

Die Ergebnisse vorstehender Tierversuche führen zu dem Schlusse, dass bei subcutaner Injektion von Jodoform, sei es in Lösung oder in krystallinischer Form, eine Ablagerung von Jod stattfindet

Diese Anhäufung geschieht, wie in jedem der vorliegenden Fälle nachgewiesen werden konnte, in der Leber.

Die Art der Anwendung des Jodoforms, ob gelöst oder ungelöst, ist hierbei nicht von Einfluss Der Jodgehalt der Leber ist im Vergleich mit dem der anderen Organe ein grösserer, sowohl wenn Jodoform, in Lösung injiciert, verhältnismässig schnell zerlegt wird und das Jod an die Blutbahn abgiebt, als auch wenn es, ungelöst appliziert, langsamer zur Resorption gelangt.

Bevor wir uns mit der Frage, ob auch nach Darreichung von Jodkalium eine Aufspeicherung von Jod im Organismus bezw in irgend einem Organe des Körpers befassen, möchte ich noch einige Worte über die Resorption des Jodkaliums vorausschicken. Die Aufnahme dieses Salzes geschieht in den meisten Fällen vom Magendarmkanale aus oder durch Resorption durch die Haut.

Eine Umwandlung in der chemischen Bindung des Jod geht hierbei zweifellos vor sich; wenn auch ein Teil des Jodkalis als solches in die Blut- und Lymphbahnen gelangt, so findet doch auch bei einem anderen Teile eine Umsetzung in neue Jodverbindungen statt, wobei dann wohl auch freiwerdendes Jod mit dem Eiweiss des Darminhaltes, beziehungsweise der Gefässbahnen und Gewebsflüssigkeiten, Jodeiweiss bildet und als solches resorbiert wird. Nachdem das Jodkalium und die aus demselben durch Zersetzung und Neubildung entstandenen Jodverbindungen in die Blutbahn gelangt sind, erleiden sie vor der Ausscheidung in den verschiedenen Organen noch mannigfaltige Veränderungen Die Resultate der hierüber angestellten Forschungen finden wir bei Cloetta Filehne[1]) in folgendem zusammengefasst: „Ein Teil der auf die eine oder andere Weise entstandenen Jodide etc. wird wohl dasjenige Schicksal haben, welches für dargereichtes Jodid z. B Jodkalium höchst wahrscheinlich ist. An andern Stellen des Organismus speziell wohl besonders an secernierenden Organen, Schleimhäuten etc. findet eine fortwährende Zersetzung des Jodkaliums in folgender Weise statt: zu Gunsten sich darbietender ander-

[1]) A. Cloetta's Lehrbuch der Arzneimittellehre. 8. Aufl 1893, pag. 133.

weitiger starker und namentlich massenhafter Affinitäten z. B. am lebenden Eiweiss, Kohlensäure und salpetriger Säure, spalten sich teilweise die Jodide, und es wird einerseits Alkali frei, um von der Kohlensäure, Natriumphosphaten etc. in Beschlag genommen zu werden, andererseits bildet sich die sehr leicht zersetzliche Jodwasserstoffsäure und giebt sofort Veranlassung zur Entstehung von Jodverbindungen der organischen Substanz (Eiweiss u. s. w.). Das Jod verlässt den Körper durch alle, zumal Eiweiss führenden Sekrete und kann, soweit es durch die Mund-, Magen- und Darmsekrete ausgeschieden wird, wieder resorbiert und mehrfach ausgeschieden und resorbiert zu einem kleinen Teile lange kreisen. Die Nieren befreien den Körper definitiv vom Jod, welches im Allgemeinen als Jodid und zwar nach Jodkaliumdarreichung teilweise in Form von Jodnatrium und Chlorkalium, zum Teil aber nach grösserer direkter Jodzufuhr in organischer Form, wohl vom Jodeiweiss stammend, in dem Urin enthalten ist."

Bevor zu den Versuchen über die Ansammlung von Jod bei Jodkaliumdarreichung geschritten wurde, musste zunächst festgestellt werden, wie lange Jod bei Anwendung von Jodkalium im Organismus überhaupt nachweisbar ist. Hierzu wurde folgender Versuch angestellt.

I. Versuch: 5 weisse Mäuse erhielten an zwei aufeinanderfolgenden Tagen Morgens und Abends eine Injektion von 0,5 Ccm. einer 1prozentigen Jodkaliumlösung unter die Rückenhaut.

Nr. 1 wog vor der ersten Injektion 17 gr., wurde gefüttert mit frischen Rüben und angefeuchtetem Brot und drei Tage nach der letzten Injektion durch einen Schlag auf den Kopf getötet, sorgfältig abgewaschen, zerstückelt und nach Zusatz von wenig Natriumkarbonat

im Platintiegel langsam verascht; die Asche mit verdünnter Schwefelsäure — (10 Teile H_2SO_4 off. + 90 Teile Wasser) — ausgezogen und auf Jod geprüft. Die Menge des Aschenauszuges betrug in diesem, wie in den weiteren Fällen 20 Ccm. Nach Zusatz von 4 Ccm. Schwefelkohlenstoff wurde mit 5 Tropfen rauchender Salpetersäure geschüttelt.

Die Färbung des Schwefelkohlenstoffs war hellviolett, eine deutlich nachweisbare Menge Jod war also noch vorhanden.

Nr. 2 wog vor der ersten Injektion 22 gr. wurde sechs Tage nach der letzten Injektion getötet, wog nur noch 19,2 gr. Verfahren wie bei Nr. 1. Der Schwefelkohlenstoff zeigt nur noch schwache aber immerhin deutlich erkennbare Violettfärbung.

Nr. 3 starb am achten Tage nach der letzten Injektion, hatte in dieser Zeit 4,8 gr. an Gewicht verloren. Der Aschenauszug gab nur noch ganz schwache Jodreaktion, die Menge des noch vorhandenen Jod war eine nur ausserordentlich geringe.

Nr. 4 und 5 wurden am neunten Tage nach der letzten Injektion tot gefunden. Der Gewichtsverlust betrug bei Nr. 4 im Ganzen 4,2 gr., bei Nr. 5 betrug er 6,3 gr. In der Asche von Nr. 4 fand sich gar kein Jod mehr vor, bei Nr. 5 war eine kaum nennbare Färbung des Schwefelkohlenstoffs eingetreten.

Deutlich nachweisbare Mengen von Jod waren also noch nach 6 Tagen vorhanden; nach 8 Tagen fanden sich nur noch Spuren. Auf Grund der am neunten Tage gefundenen minimalen Jodmenge dürfen wir nicht annehmen, dass sich auch bis dahin noch nachweisbar Jod im Organismus befindet, wir müssen vielmehr den achten Tag als Grenze festhalten.

Es wurden nun Versuche mit grösseren Tieren angestellt behufs Untersuchung der einzelnen, vornehmlich in Frage kommenden Organe auf die Menge des in ihnen enthaltenen Jods. Dabei richtete sich natürlich das Hauptaugenmerk auf die Leber, da diese nach den Ergebnissen des vorhergehenden Teils dieser Arbeit als Ort der Ansammlung von Jod bei Jodoformgebrauch angesehen werden darf; weiterhin kam dann noch Gehirn, Milz und Nieren in Betracht. Die Aufsuchung von Jod wurde hier in derselben Weise ausgeführt wie bei den Versuchen mit Jodoform.

II. Versuch: Einem Kaninchen von 1345 gr. Gewicht wurden an drei aufeinander folgenden Tagen je 1,5 gr. Jodkalium in ca 5 Ccm. Wasser gelöst durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Am dritten Tage trat bei Einführen der Schlundsonde ein Erstickungsanfall an, doch erholte sich das Tier infolge sofortiger Einleitung der künstlichen Respiration binnen zehn Minuten wieder vollständig. Im Laufe dieser drei Tage waren keine schwereren Symptome nachweisbar; die Respiration war vermindert, die Fresslust herabgesetzt; am vierten Tage (nach Verabreichung der ersten Dosis) zeigte das Tier grosse Schwäche in der Bewegung der hinteren Extremitäten, frass gar nicht mehr und sass meistens still. Dabei hatte sich eine starke Sekretion der Nasenschleimhaut eingestellt. Doch schwanden diese Symptome wieder schnell, ebenso verringerte sich täglich der Jodgehalt des Urins. Das Tier wurde acht Tage nach Verabreichung der letzten Dosis getötet; das Gewicht desselben betrug nur noch 995 gr., es hatte also 350 gr. abgenommen.

Sektion: Magenschleimhaut stellenweise hellrot, sonst schmutzig grau, Leber klein, Milz normal, Nieren

nicht bluthaltig, Lunge stellenweise hämorrhagisch, sonst nicht verändert. Gehirn ziemlich blutreich. Das aufgefangene Blut, sowie Leber, Milz, Nieren und Gehirn wurden wie in den früheren Versuchen behandelt.

Ein Jodgehalt war in keinem Organe nachweisbar. Der in der Blase vorgefundene Urin gab eine sehr schwache Jodreaktion.

Die Dauer von acht Tagen war demnach für die Erreichung unseres Zweckes, Nachweis einer Jodanhäufung in dem einen oder anderen Organe, zu gross; dieselbe wurde daher bei dem folgenden Versuche gekürzt.

III. Versuch: Ein Kaninchen von 830 gr. Gewicht erhielt an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1,5 gr. Jodkalium in Wasser gelöst durch die Magensonde. Schon am Tage nach der ersten Darreichung war die Nahrungsaufnahme vermindert. Am zweiten Tage war die Sekretion der Nasenschleimhaut gesteigert; die Bewegungen waren träge. Nach der dritten Gabe wurden diese Erscheinungen wenig schwerer, sie blieben auch während der folgenden zwei Tage ziemlich gleich. Dann besserte sich der Zustand langsam, die Fresslust stieg wieder. Am fünften Tage nach der Verabreichung der letzten Gabe wurde das Tier getötet; der Gewichtsverlust betrug 55 gr.

Sektion: Magenschleimhaut stellenweise gerötet; Leber klein, grössere Partien fettig entartet, stellenweise stark verfärbt. Milz nicht vergrössert, Nieren makroskopisch nicht verändert, Lunge an einzelnen Stellen gerötet.

Blut, Leber, Nieren, Milz und Gehirn wurden verascht. Die Asche gab keine Jodreaktion, auch war im Harn kein Jod mehr nachweisbar.

Es war also während der fünf Tage sämmtliches Jod ausgeschieden worden.

Die Zeit zwischen letzter Verabreichung von Jodkalium und der Untersuchung der Organe bezw. Tötung des Tieres wurde deshalb weiter gekürzt.

IV. Versuch: Ein bedeutend stärkeres Kaninchen von 1436 gr. Gewicht erhielt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 2 gr. Jodkalium in wässeriger Lösung durch die Magensonde. Die erste Gabe verursachte keine oder nur sehr geringe Erscheinungen, es trat eine gesteigerte Sekretion der Nasenschleimhaut ein, die am folgenden Tage, nach Verabreichung von weiteren 2 gr. Jodkalium erhöht war. Dabei sank nun die Fresslust bedeutend. Zwei Tage nach dieser letzten Darreichung schwanden die Symptome wieder, die Fresslust stieg. Am dritten Tage nach der Verabreichung von Jodkali wurde das Tier getötet. Das Gewicht war auf 1287 gr., also um 149 gr. gesunken.

Sektion: Magenschleimhaut stellenweise gerötet, sonst schmutzig grau. An einer Stelle in der Nähe des Pylorus war eine Narbe, vielleicht von einer Verwundung durch die Magensonde herrührend. Die Leber war sehr klein, Fettzüge, wie bei einigen der vorhergehenden Fälle, waren hier nicht sichtbar. Die Nieren waren etwas mehr blutreich als in den vorhergehenden Fällen. Die Milz war etwas vergrössert, die Lungen stellenweise gerötet. Verascht wurde Blut, Leber, Nieren und Milz, in keinem dieser Organe wurde Jod gefunden.

Überblicken wir die Resultate dieser Versuche mit Jodkalium, so können wir einen Schluss in dem angestrebten Sinne nicht ziehen.

Der unter Nr. 1 anfgeführte Versuch ergab, dass Jod noch am achten Tage nach der Verabreichung von Jodkalium nachweisbar war; bei Kaninchen war aber

die Ausscheidung des Jod eine viel schnellere, schon nach drei Tagen fand sich in keinem der untersuchten Organe eine Spur von Jod. Wir müssen also annehmen, dase eine Ansammlung von Jod, wie sie bei Jodoformgebrauch beobachtet wurde, bei Jodkalium-Darreichung nicht stattfindet.

Gerne erfülle ich hier die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Kunkel für die Überweisung dieses Themas, sowie für die mir in liebenswürdigster Weise gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.